

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 361

L'ictère grave familial du nouveau-né avec erythroleucoblastose

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

LE 7 JUILLET 1934

PAR

Trendafil GRAMATICOFF

NÉ LE 23 AOÛT 1906, A TESLIME (BULGARIE)



LYON

Imprimerie M. MARTIN

5, Rue Passet, 5

Téléphone Parmentier 39-93

1934

**L'ICTÈRE GRAVE FAMILIAL DU NOUVEAU-NÉ
AVEC ERYTHROLEUCOBLASTOSE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 361

L'ictère grave familial du nouveau-né avec erythroleucoblastose

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

LE 7 JUILLET 1934

PAR

Trendafil GRAMATICOFF

NÉ LE 23 AOUT 1906. A TESLIME (BULGARIE)



LYON

Imprimerie M. MARTIN

5, Rue Passet, 5

Téléphone Parmentier 89-93

1934



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	MM. L. HUGOUNENQ
Doyen	J. LEPINE
Assesseur	MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET
BARRAL, ROLLET,

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	HERMANN.
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSSSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOURT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	RAVAULT
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL	PIGEAUD
MARTIN (Joseph)	OHAMBON	ENSELME	PONTHUS
ROCHET (Ph).	CIBERT	SEDALLIAN	MALMEJAC

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. VORON, *président* ; NOEL, *assesseur* ;

TRILLAT et BERNHEIM

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE

ET

A MON PÈRE

En témoignage de ma filiale affection.

A MES SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HÔPITAUX DE LYON

A NOTRE MAÎTRE MONSIEUR LE DOCTEUR
MAURICE PÉHU

Médecin des Hôpitaux

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de cette thèse qui est son œuvre, l'assurance de notre vive gratitude, de notre profonde et respectueuse admiration. Nous ne pourrions oublier la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et nous lui garderons une éternelle reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VORON

Professeur de Clinique Obstétricale

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait de présider notre Jury de Thèse. Nous nous souviendrons toujours de ses leçons si instructives et de sa bienveillance lorsque nous faisons notre stage dans son service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL

Professeur d'Histologie

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter d'être un de nos Juges et pour l'aide indispensable qui nous a permis l'élaboration de ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRILLAT

Accoucheur des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir bien voulu faire partie du Jury de cette Thèse et de nous avoir communiqué les deux observations personnelles qui figurent dans ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERNHEIM

Sincères remerciements et respectueux hommages.

CHAPITRE PREMIER

Définition Historique

On désigne sous le nom d'ictère grave familial du nouveau-né une maladie particulière frappant le nouveau-né dans les tout premiers jours de la vie et qui a pour caractéristique de survenir sous la forme de cas plus ou moins répétés dans un même couple ou dans une famille. Il appartient au groupe nosologique particulier des maladies dénommées actuellement par v. Giercke érythroleucoblastose.

Il est nécessaire de spécifier qu'il s'agit du nouveau-né, car certaines maladies du foie, la cirrhose familiale, s'accompagnent d'ictère. Mais c'est une maladie dont les manifestations se montrent plus tard, au cours de la deuxième enfance : elle ne se manifeste pas dès les premiers jours.

L'épithète grave lui est attribuée : car le plus souvent, si elle est livrée à elle-même, sans thérapeutique, la maladie se termine par la mort.

C'est en réalité S. Kormin qui, pour la première fois (1902) signale cette maladie singulière. A la même époque, un auteur anglais, Arkwright, publie (1903), dans « l'Edimburg Med. Journ. » un article intitulé « série familiale de cas mortels et dangereux d'ictère des nouveau-nés ». Il s'agit d'une série tout à fait typique. La mère a eu quinze enfants. Sur ces quinze enfants, huit sont morts peu de jours après la naissance avec des signes certains d'un ictère intense, progressivement plus accusé. L'auteur conclut à une hépatite ou à une angiocholite ascendante.

Puis l'attention est appelée en Allemagne par Lagrèze qui, en 1904, soutient à Strasbourg une thèse sur « l'ictère grave habituel du nouveau-né ». En 1908, Pfannenstiel reprend sur une base plus large l'exposé de cette maladie.

Dans les premiers temps, les travaux concernent surtout les symptômes et l'anatomie pathologique de la maladie. Quant à sa cause, on incline généralement à penser qu'elle est engendrée par une infection. M. Knöpfelmacher publie en 1910 une monographie intitulée « l'ictère grave habituel du nouveau-né et les maladies *parentes* chez le nouveau-né ». Il rapproche ainsi l'ictère familial de l'ictère grave causé par une septicémie, par exemple celle du type anciennement décrit par Winckel (1879). Les connaissances acquises ultérieurement n'ont pas confirmé cette opinion.

Depuis ces premiers travaux de nombreuses recherches ont été consacrées à l'ictère grave familial. Il est impossible de tenter même une simple énumération. Mieux vaut, croyons-nous, résumer les étapes de nos connaissances.

Le terme d'erythroblastose a été créé en 1913 par Rautmann qui l'a appliqué au cas où, sous l'influence d'un trouble profond de l'hématopoïèse, apparaissent soit dans le sang circulant, soit dans les viscères, des formes globulaires (hématies) constatées seulement dans les conditions ordinaires, lors des grandes anémies. Rautmann l'a appliqué à l'anasarque fœto-placentaire. C'est plus tard, lorsque l'assimilation entre cette dernière maladie et l'ictère grave familial a été imaginée par d'autres auteurs qu'ont été mises en relief l'importance et la signification de l'erythroblastose.

L'hypothèse d'une relation étroite entre l'ictère grave familial du nouveau-né et l'anasarque fœto-placentaire avec erythroblastose, a été formulée pour la première fois par V. Giercke en 1921. Puis ce même auteur a exprimé plus complètement son opinion en 1930, à la suite d'observations faites par lui en 1927. Dans une même famille, il a eu l'occasion de constater un ictère mortel du nouveau-né (1921), puis six ans plus tard (1927), une anasarque fœto-placentaire.

A cette interdépendance avait, également et dans le même temps, songé un auteur américain, M. Plaut (de New-York), qui en 1926, rapporte un cas d'anasarque avec erythroblastose (*Arch. of Peditrics*, mai 1926); puis en 1927, il affirme la relation entre anasarque et ictère grave (*Arch. of Pathol.*, 4, 137, 1927). Une mère a successivement un enfant normal, puis, deux années consécutives, un ictère grave, puis un an plus tard, anasarque fœto-placentaire avec erythroblastose, puis deux ans après encore un enfant atteint d'ictère grave avec Kernicterus.

Dans ces dix dernières années, le sujet de l'ictère grave familial a retenu l'attention des accoucheurs et des anatomopathologistes, plutôt que des pédiatres : car de fait, cette maladie appartient plutôt au domaine de l'obstétrique. Mais, en France, il n'a pas eu la diffusion qu'il mérite. Le rapport de M. Rocaz au VI^e Congrès de pédiatrie de langue française (septembre-octobre 1929) ne contient qu'une brève mention pour cette maladie. Il en est de même dans le nouveau traité français des maladies de l'enfance (1933). Le moment est donc venu d'en présenter une étude complète.

CHAPITRE II

Observation personnelle

L'observation que nous rapportons ici est due à MM. Péhu (M.), Trillat (P.) et Noël (R.), communiquée à la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Lyon, dans la séance du 12 mars 1934.

Dans une famille de gens bien portants, sans aucune tare, sans aucun antécédent pathologique — en particulier sans syphilis, — un premier enfant naît à terme en 1921. L'ictère existait à la naissance même. On ne remarque chez lui aucune particularité. Mais il tête mal, s'affaiblit peu à peu et meurt au bout de trois jours, avec un ictère de plus en plus caractérisé. Le décès survient sans aucune particularité. L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Deux ans après, 15 avril 1923, naissance à terme d'un enfant du sexe masculin qui lui aussit naît avec de la jaunisse. Dans le courant du troisième jour, il tête mal. Urines et selles normales, expulsion du méconium, comme à l'ordinaire. Examen somatique à peu près négatif. A signaler cependant augmentation modérée du

volume du foie, plus accusée de la rate qui déborde de deux travers de doigt. Décès survenant sans phénomène particulier au cours du quatrième jour.

L'autopsie a été pratiquée à domicile, dans des conditions fort précaires. Pas d'ascite. Augmentation marquée du volume du foie et de la rate. Foie : 155 gr. Rate : 15 gr. Sur cette dernière, on note la présence de plusieurs petites taches blanchâtres du volume d'un grain de semoule qui siègent sous la capsule. La capsule elle-même n'est pas modifiée. En dehors de ces constatations, on ne note aucune particularité.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

Foie. — Ne présente pas la structure classique du foie hématopoiétique ; on n'y rencontre point, en effet, les îlots intraparenchymateux d'éléments sanguiformateurs caractéristiques. Les travées hépatiques sont comme dissociées par des capillaires radiés, volumineux, dans la lumière desquels on voit de nombreux erythroblastes répartis un peu partout, mais à l'état isolé, et libres. Ce n'est que très rarement qu'on peut apercevoir une hématie nucléée enchâssée entre les cellules hépatiques. En somme on a l'impression qu'il s'agit d'éléments importés par le torrent circulatoire plutôt que des cellules sanguines fabriquées *in situ*.

A signaler un certain degré de sclérose péri-postale ; les espaces de Kiernan sont beaucoup plus volumineux que normalement.

Rate. — D'apparence normale, au faible grossissement, mis à part certains points hémorragiques situés dans la pulpe rouge. A l'immersion, on ne remarque rien de très particulier en dehors d'un très grand nombre d'hématies nucléées situées un peu partout dans le sinus de la pulpe rouge (malheureusement toutes les préparations, colorées par l'hématéine éosine, ne permettent pas d'identifier, comme dans le foie, les éléments hématopoiétiques qui peuvent être épars çà et là). On reconnaît seulement des polynucléaires en quantité assez notable. En somme rien n'apparaît comme particulièrement anormal, sur les préparations de rate.

Rein. — On constate l'hyperhémie de certains glomérules contrastant avec la vacuité relative de certains autres. Dans presque tous les flocules, existent, surtout à la périphérie, de nombreux éléments cellulaires dont les noyaux en tache d'encre sont sertis d'un anneau protoplasmique souvent très étroit, parfois assez large, mais qui paraît toujours assez intensément acidophile. Certains sont même libres dans la cavité glomérulaire, peut-être s'agit-il là d'érythroblastes : on est tenté de le penser sans pouvoir l'affirmer. Par ailleurs, au sein de petites nappes hémorragiques, existent encore quelques erythroblastes. L'épithélium des tubuli est presque partout altéré, mais il est, comme d'habitude, difficile de dire si ces lésions existaient vraiment *in vivo* ou sont le résultat d'une autolyse de l'organe avant sa fixation.

Poumon. — Hyperhémie généralisée et exsudation fibrinoïde à l'intérieur de certains septa interlobulaires. Nombre d'alvéoles sont rompus, d'autres atelectasiés, d'autres enfin remplis par un exsudat fibrinoïde.

Thymus. — Rien de particulier à signaler.

CHAPITRE III

L'Étiologie - La Familialité

Actuellement, du moins, l'ictère grave familial du nouveau-né est une maladie rare. Sous sa forme typique, cliniquement caractérisée, on ne la rencontre que très peu souvent. Mais on peut exprimer fortement cette réserve que, vraisemblablement, beaucoup de cas à l'heure actuelle, ne sont pas encore exactement catalogués dans ce domaine nosologique. Dans la clientèle privée, le manque d'autopsies ne permet pas des conclusions catégoriques. Nous dirons plus loin que dans le cas où existe une polymortinatalité dans une famille, un examen du sang et une autopsie complète sont indispensables.

Aucune cause définie, apparente n'est relevée dans les antécédents de la mère ou des parents. Le rôle de la syphilis congénitale a été invoqué. Il n'existe aucun argument, même lointain, pour admettre scientifiquement son intervention.

Ce qui apparaît surtout d'une façon éclatante dans cette forme d'ictère grave du nouveau-né, c'est le caractère familial. On doit entendre par là que le plus

souvent un même couple présente plusieurs cas de cette affection. Elle se reproduit sous une forme directe ou indirecte. Ce point spécial sera précisé plus loin. Sur une même lignée, l'apparition « collatérale » n'a pas été signalée. L'anomalie reste donc cantonnée à un couple et à ses descendants directs.

Dès les premiers temps, on a été frappé par le caractère familial. Les cas rapportés par Arkwright sont absolument typiques. Nous en avons déjà parlé. Sur 15 enfants d'un même couple, 8 sont morts, 3 d'ictère grave.

Dans son important article de 1908, Pfannenstiel cite le cas de Beneke : sur 5 enfants, 3 meurent d'ictère : la série a été ainsi constituée : n° 1 et 2, jumeaux sains, puis deux avortements, puis n° 3 prématuré : ictère grave; puis 4 et 5 jumeaux morts d'ictère grave. Burfield : sur 10 enfants, 9 fois ictère postpartum, avec 6 cas mortels. Ashby et Wright : les deux premiers enfants sains non ictériques, 3°, 4°, 5°, 6° enfants décédés au 9° et 11° jour, manifestement d'ictère. Duguid : de 4 enfants, 2 sains, 2 morts d'ictère. Lagrèze : deux groupes d'observations : 1° sur 6 enfants, deux sont demeurés sains, 1 est mort de sclérème au 3° jour, 3 sont atteints d'ictère, parmi lesquels 2 meurent du 4° au 7° jour ; 2° sur 3 enfants, qui tous ont présenté de l'ictère, deux sont morts, etc.

On peut citer à profusion des listes semblables, impressionnantes. Dans une publication très documentée parue au cours de ces dernières années, Mad. de Lange cite l'histoire de deux familles. 1° Famille B. 1^r grossesse : avortement ; 2° naissance avec placenta

praevia; 3° sténose pulmonaire; 4° un ictère : mort au 12^e jour, pas d'autopsie ; 5° ictère : décès 4^e jour ; 6° ictère, né le 15 mai 1928, quelques troubles nerveux : encore en vie le 23 mars 1929. — Famille T. Enfant sain, non ictérique ; 2° décès quelques heures après la naissance : cause non précisée ; 3° ictère, décès au bout de 2 jours ; 4° ictère 1^{er} jour, décès 5^e jour ; 5° ictère immédiatement à la naissance ; 6° fausse couche ; 7° ictère immédiatement : décès 3^e jour.

De ces données numériques — résumées, abrégées — il résulte indubitablement qu'une des caractéristiques de l'ictère grave avec erythroblastose du nouveau-né est précisément que, le plus souvent, il se reproduit plusieurs fois dans un même couple. C'est là une notion d'une haute importance pratique. Toutefois, on ne saurait parler d'une maladie héréditaire puisque les sujets, pour la plupart, succombent peu de jours après la naissance.

La question a été posée de savoir si une influence prépondérante ou exclusive doit être attribuée au père ou à la mère, dans le déterminisme de la maladie. La question n'est pas tranchée. La solution est difficile surtout parce que l'ictère est grave et que, d'autre part, il est peu fréquent de pouvoir observer des cas de remariage. Cependant il existe une observation d'Hilgenberg citée par Storck (1930), dans laquelle une mère a eu d'un premier mariage des enfants sains, tandis que d'un deuxième mariage, 6 enfants avec ictère grave. On est en droit d'incriminer le rôle du père dans la détermination de la maladie. Inversement, v. Giercke (1930) a eu l'occasion de suivre une famille

dans laquelle le père a eu seulement dans le deuxième mariage un Kernicterus et une maladie bien voisine : l'anasarque foeto-placentaire. Là, le rôle de la mère peut être invoqué. D'autres observations cependant sont nécessaires pour formuler une opinion.

Quant aux causes moins importantes, elles n'apparaissent pas clairement. Le père et la mère sont en général sains, ne présentent aucune affection hépatique caractérisée. Durant la grossesse, la mère n'est pas malade, n'a aucune manifestation toxico-gravidique, ni aucune atteinte hépatique. Toutefois, on relate fréquemment des fausses couches, des avortements et même des macérés. Le plus souvent, les enfants atteints d'ictère familial ne sont pas les premiers nés : ceux-ci viennent au monde sains et restent en bonne santé.

CHAPITRE IV

Etude clinique

L'ictère grave familial du nouveau-né semble peu fréquent. Mais on ne saurait préciser par des chiffres. A l'heure actuelle, les cas se multiplient : c'est que l'attention est appelée sur cette maladie en apparence singulière. On sait maintenant la distinguer des affections similaires, en particulier des ictères infectieux à allure sévère, de la syphilis hépatique et des ictères par malformations des voies biliaires. Si les cas sont en apparence plus nombreux dans les pays de langue germanique ou de langue anglaise, c'est que l'attention médicale a été plus spécialement attirée sur eux.

La symptomatologie est la suivante.

Généralement, sauf les anamnestiques familiaux, sur l'importance desquels nous insisterons plus loin, rien n'attire l'attention sur les circonstances mêmes de la naissance. Les enfants viennent le plus souvent à terme ; la prématuration est rare. Le nouveau-né est bien conformé, d'un poids normal, sans œdème. *Il y a déjà dans ces données pondérales une différence tranchée avec l'anasarque foeto-placentaire.*

Ce qui frappe c'est l'ictère. Celui-ci peut être observé dès la naissance même. Dans cette éventualité, il est déjà accusé, puis il se fonce vite pour revêtir une teinte bronzée. Si à la naissance même, l'enfant n'est pas coloré en jaune, l'ictère se montre dans les heures qui suivent la naissance. C'est là une caractéristique. Il a donc une apparition beaucoup plus précoce que l'ictère physiologique, lequel ne se montre que dans le courant du deuxième ou du troisième jour. Cette apparition et ce développement rapides après que l'enfant est né, ont été suivis avec beaucoup d'attention par certains médecins qui, prévenus par des accidents antérieurs d'ictère grave à type familial, ont pu ainsi noter presque heure par heure la coloration exacte de la peau : par ex. M. Yllpö. L'ictère familial se caractérise par une teinte accusée de la peau, des conjonctives, des muqueuses. Les urines sont choluriques. Le méconium est lui-même normal, les selles expulsées après lui ont une teinte bilieuse. On signale aussi que le vernix caseosa a une couleur jaune assez prononcée. *L'œdème sous-cutané est rare.*

Le volume du foie et surtout de la rate est augmenté dans des proportions considérables. Il arrive souvent que le pôle inférieur de la rate est perçu sous la forme d'une languette, à 3 ou 4 centimètres au-dessous du rebord des fausses côtes. La consistance de ces organes est ferme, sinon dure, sans inégalités, sans bosselures. La peau de la paroi abdominale ne présente aucune veine saillante ou flexueuse. Pas d'ascite.

La caractéristique de ces nouveau-nés est qu'ils tâtent mal, que, les premières 24 heures passées, ils se

nourrissent avec difficultés. Ils sont souvent prostrés, abattus et même d'apparence léthargique. Un certain nombre d'entre eux peuvent présenter un syndrome nerveux sur l'aspect duquel il est nécessaire de fournir quelques détails. On note en effet chez eux, soit des convulsions, plutôt toniques que cloniques, intermittentes, incomplètes, généralisées ou partielles, accompagnées de secousses oculaires, soit un état anormal accentué d'hypertonie généralisée. Ces manifestations témoignent d'une participation des centres nerveux : on les désigne sous le nom d'ictère nucléaire. Il en sera question plus loin. De fait, quand on pratique une ponction de liquide céphalo-rachidien, on constate que celui-ci a une coloration jaune accusée. La réaction directe ou indirecte (v. den Bergh) y est cependant négative. On ne note pas d'hémorragies vraies ni de polynucléose.

Pour le sang et l'urine des développements spéciaux sont nécessaires.

Dans l'ictère grave familial, le sang a été spécialement étudié. La détermination exacte de ces constituantes et de ces caractéristiques a fait l'objet d'études approfondies parmi lesquelles il faut citer principalement celles de Ylppö, Kleinschmidt, Lange et tout récemment Altzizoglou. La plupart des auteurs insistent sur la haute valeur de l'examen sanguin et disent avec raison que cet examen doit être répété à plusieurs reprises, pratiqué dès le premier jour puis réitéré si l'on soupçonne que l'ictère observé est du type Pfannenstiell. Il faut étudier dans le sang diverses caractéristiques.

1° *Les éléments figurés.* Les globules rouges ordinaires, non nucléés, appelés encore normocytes ou erythrocytes, sont en nombre beaucoup moindre. Ils atteignent seulement 2.500.000 à 3.000.000 et quelquefois ils descendent à 1.500.000.

Ce qu'il y a de plus important, c'est de dénombrer exactement la proportion des globules nucléés c'est-à-dire les mégalo blasts et surtout les érythro blasts. Ces deux éléments diffèrent entre eux par leur apparition dans le temps (vie intra-utérine) et par leur taille. Le mégalo blast est une cellule géante. Il mesure 12 à 15 μ . Son protoplasme est non granuleux. Il est d'abord basophile puis polychromaphile, puis orthochromatique (acidophile). Dans la lignée des globules rouges, il dérive de l'hémohistioblaste. L'érythro blast est une cellule dont le noyau est volumineux par rapport à la taille générale de la cellule. Mais les dimensions de l'érythro blast sont celles du globule rouge ordinaire non nucléé. Les affinités colorantes du protoplasma dans l'érythro blast sont identiques à celles du mégalo blast.

Ces deux formes embryonnaires du globule rouge existent — l'érythro blast surtout — à la naissance dans le sang du nouveau-né normal, à terme, bien constitué. Mais il y est en proportion très minime par rapport à l'ensemble des éléments figurés. Des études diverses fixent le chiffre à 0,12 à 0,15 %, pour un total de 1.000 globules rouges.

Or, dans l'ictère grave familial du nouveau-né, le nombre de globules rouges nucléés et particulièrement des érythro blasts, est fortement augmenté. Il s'élève

en effet de 50.000 à 60.000 par mmc. Un tableau comprenant 21 observations d'ictère grave familial du nouveau-né a été fait par M. Altizoglou (p. 340-341 de son mémoire). L'auteur mentionne des chiffres qui ne sont pas d'ailleurs très significatifs car ils concernent l'ensemble des éléments nucléés du sang, c'est-à-dire globules blancs et globules rouges réunis. Le nombre des érythroblastes constatés dans l'ictère grave familial du nouveau-né par mmc. est d'ailleurs sujet à des variations quotidiennes en plus ou moins. M. Altizoglou insiste sur ce fait que si, dans l'ensemble, le nombre total des érythroblastes est élevé par rapport au sang normal du nouveau-né, cependant il n'est pas en rapport direct avec la gravité et la sévérité des symptômes qui accompagnent cette perturbation sanguine, notamment, avec l'intensité de l'ictère et avec l'altération de l'état général. Si la maladie guérit — ce qui arrive parfois — la formule sanguine revient à la normale. On signale souvent que les globules rouges ordinaires non nucléés sont inégaux dans leur proportion (anisocytose) et qu'ils sont déformés (poïkilocytose). La résistance globulaire qui a été recherchée spécialement subit peu de modifications. C'est à peine si elle est diminuée.

Les plaquettes sanguines ont été peu étudiées. Il ressort cependant des recherches faites que leur nombre total est diminué.

La formule sanguine est au total celle d'une anémie assez profonde, du type hémolytique avec présence dans le sang circulant — comme d'ailleurs on peut également le constater dans les organes ou dans les vis-

cères— des formes embryonnaires rencontrées dans les conditions normales, seulement au cours du 2^e trimestre de la vie intra-utérine. Il n'est donc pas étonnant que le taux de l'hémoglobine soit diminué, la valeur globulaire elle-même au-dessous de la normale, à un taux variable suivant le degré de l'anémie.

Les globules blancs, eux aussi, présentent des variations quantitatives et qualitatives. Leur nombre total monte souvent à 15, 18 ou 20.000 par mmc. Toutefois, il convient de ne pas attacher à cette constatation une trop grande importance; car, dans la période du nouveau-né, le nombre des globules blancs par mmc. oscille d'ordinaire entre 10 et 12.000. Souvent parmi ces globules blancs on compte des formes embryonnaires : myéloblastes, myélocytes. On retrouve d'ailleurs également ces formes cellulaires en quantité anormale dans les foyers hématopoïétiques disséminés au sein des organes splanchniques.

L'étude chimique du sang fournit, elle aussi, des résultats très intéressants et très significatifs. Le fait dominant est l'augmentation considérable de la bilirubine par rapport à ce que, à cette période de la vie, l'analyse révèle dans le sang du nouveau-né normal. Tandis que, à l'état ordinaire, sans ictère, le nouveau-né a 30.000 de bilirubine, le nouveau-né atteint d'ictère physiologique présente une valeur de 1/8.000 et dans l'ictère grave familial, on note une valeur de 1/5.000.

On a pratiqué sur le sérum sanguin les deux diazo-réactions d'Hymans v. den Bergh : réaction dite directe et indirecte. Toutes deux sont positives. Cela per-

met de conclure que l'atteinte ictérique du sérum sanguin ressortit aux deux variétés d'ictère, l'une révélée par la réaction directe, à savoir l'ictère par rétention intra-hépatique et canaliculaire, l'autre la réaction indirecte, à savoir l'ictère hémolytique ou dynamique. L'hémolyse est le fait primitif : l'ictère grave familial s'accompagne d'une anémie intense. Mais le système des capillaires et des canaux biliaires est mécaniquement oblitéré par des thrombus de bile. C'est la raison pour laquelle les deux réactions sont positives.

Le taux de la biliverdine est également plus haut que dans des conditions ordinaires. M. Abt (1933) pour la première fois dans un cas d'ictère grave familial a évalué le fer du sang. Ce dernier est plus abondant qu'à l'état normal. Ce fer n'est pas combiné à l'hémoglobine. Les chiffres concernant l'hématine sont eux aussi beaucoup plus élevés qu'à l'état ordinaire. M. Kleinschmidt voit dans cette anomalie la preuve que des actions toxiques se sont exercées sur le globule. Ces actions proviendraient soit de l'organisme soit de la mère elle-même.

Ainsi et dans sa constitution histologique et dans sa composition chimique le sang du nouveau-né atteint d'ictère grave familial présente des modifications considérables. Sans doute des incertitudes existent encore concernant quelques points d'hématologie, notamment la proportion respective de la sérine et de la globuline. Il faut reconnaître, d'ailleurs, que des études approfondies sur le sang sont difficiles à cet âge de la vie et que l'on ne peut opérer ou faire des recherches détaillées que sur des quantités minimales de sang. Néanmoins, il

faut souhaiter que des études plus complètes, exécutées par exemple grâce aux micro-méthodes chimiques, apportent la solution à divers inconnus. Depuis quelques années il est établi que l'ictère grave du nouveau-né possède vraiment une formule sanguine particulière presque pathognomonique.

Les urines sont le plus souvent fortement colorées en jaune. Elles peuvent renfermer des leucocytes. Elles contiennent de la bilirubine amorphe et cristallisée. C'est là encore un signe d'ictère mécanique (par rétention) et dynamique (par hémolyse). La réaction d'Hyman v. den Bergh est donc directe et indirecte. Comme nous l'avons signalé, on n'y trouve pas d'urobilinène. A cet âge, il est bien difficile d'évaluer exactement la quantité émise en 24 heures : car la récolte en est pratiquement impossible à réaliser.

**

L'évolution clinique de l'ictère grave est brève. Le plus souvent, les enfants s'affaiblissent de plus en plus. La respiration devient de plus en plus courte, plus superficielle. Le cri est plus faible. Ils s'alimentent mal. Il est curieux de constater que malgré l'insuffisance notoire, numérique et fonctionnelle, des globules rouges normaux (non nucléés) on ne constate pas de cyanose, mais une polypnée compensatrice. Des hémorragies peuvent apparaître ; elles se produisent sous la forme soit d'ecchymoses ou de pétéchies, soit d'omphalorrhagies. Mais cet élément hémorragique ne tient pas une place prépondérante, comme dans d'autres va-

riétés d'ictère grave survenant chez le nouveau-né. La température est le plus souvent en hypothermie. On peut cependant observer de la fièvre.

La terminaison se produit dans un marasme progressivement plus accusé, au bout de 3, 4 ou 5 jours. Le délai d'une ou deux semaines est plutôt exceptionnel. La mort est la règle. La survie est fort rare. Pourtant elle est possible. Dans son travail de 1929, Mme de Lange cite le cas d'un enfant atteint d'ictère grave à la naissance. Il s'agissait bien d'un ictère familial : les antécédents obstétricaux fournis par Mme de Lange sont très significatifs. L'enfant présenta dès la naissance des symptômes graves. Il fut le premier jour de sa vie traité par une transfusion sanguine de 40 cc. (sang citraté de son père) pratiquée dans le sinus longitudinal supérieur, puis au huitième jour, de nouveau une transfusion de 25 cc. de sang paternel dans le tissu musculaire de la fesse. Amélioration considérable assez rapide. Dix mois après, l'enfant était vivant, en bonne santé, sans manifestations nerveuses. Le volume du foie et celui de la rate étaient normaux.

Le même auteur cite tout récemment (mars 1934) un autre cas de survie. Il s'agit d'un enfant qui fut admis fin novembre 1933 à la clinique infantile d'Amsterdam au deuxième jour de sa vie pour un ictère déjà constitué à allure grave et caractérisé par une érythroblastose typique. Anémie accentuée : Sahli) hémoglobine au taux de 55 %. Globules rouges 1.790.000. L'ictère persista longtemps avec hypertrophie marquée du foie et de la rate. Aucun symptôme cérébral. L'enfant reçut une injection de sang paternel et du

deuxième au huitième jour chaque jour une injection de 1/4 de cc. de campolon (préparation hépatique) ; du onzième au seizième jour, d'abord une seule fois par jour, puis deux fois une injection d'une de deux à deux et demie en unité d'insuline à la suite de quoi le poids commença à s'élever. Le 14 janvier 1934 il était encore en vie.

Il faut y ajouter le cas de Kleinschmidt. Nouveau-né atteint d'ictère familial. Après transfusion (75 cc.) intraveineuse de sang (région non spécifiée) résultats excellents, amélioration rapide. Le dixième jour, formule sanguine presque revenue à la normale. Disparition de la bilirubine dans l'urine. Quelques jours après, tout revient à la normale.

Autre cas de Storck : enfant né le 28 février 1932. Poids 3.200 gr. Ictère prononcé. Erythroblastes : 50.000 par mmc. 8 injections intra-musculaires de sang paternel, quotidienne, en tout 120 cc. 9 mai, état normal, fin octobre, donc l'enfant âgé de 8 mois, bonne santé. Tout a disparu.

Pourtant certains auteurs expriment des réserves — tels Greenfield et Messer — sur la possibilité du développement ultérieur de manifestations intellectuelles (arriération cérébrale, idiotie) ou motrices (diplegie cérébrale). Cette question sera reprise dans un chapitre ultérieur.

CHAPITRE V

L'Ictère nucléaire

Il a été décrit pour la première fois par Orth en 1873. Mais c'est surtout Schmorl qui, en 1903, lui a consacré une étude approfondie. Sur 120 cas d'ictère du nouveau-né observés par lui, il trouva six fois une coloration jaune intense de certaines régions des noyaux gris de l'encéphale. Il examina avec une attention particulière deux cas. La coloration jaune intéressait d'une façon prépondérante le noyau lenticulaire, le corps de Luys, la corne d'Ammon, le noyau dentelé du cervelet, les olives du bulbe et toute la substance grise de la moelle tandis que le cortex du cerveau et du cervelet demeurent indemnes d'altération. Le microscope montra dans les ganglions précités une coloration ictérique plus ou moins prononcée, atteignant de nombreuses cellules. Ces dernières étaient plus ou moins altérées, en voie de désagrégation. Les fibres afférentes des cellules étaient également colorées en jaune et particulièrement leur cylindre d'axe était fortement imprégné de bile. A côté et entre les

cellules nerveuses, se trouve une formation fibreuse fine, colorée en jaune. On peut se demander s'il s'agit de fibres afférentes des cellules ou de névroglie. Schmorl pense qu'on ne peut trancher catégoriquement la question de savoir si l'altération cellulaire précède la fixation du pigment ou bien si cette imprégnation par des sels biliaires n'exerce pas une influence altérante sur le neurone. La même incertitude subsiste en ce qui concerne l'intégrité de certaines régions du névraxe, tandis que d'autres sont lésées.

Tel est le résumé de la description originelle de Schmorl. Depuis ce premier travail, beaucoup d'études surtout cliniques et anatomopathologiques ont été consacrées à l'ictère nucléaire. On peut citer particulièrement celles de Pfannenstiel, Yllpö, Zimmermann (H.-M.) et Yannet (H.) lesquels, dans un mémoire de 1933, exposent l'ensemble du sujet. Un récent article de Mme de Lange apporte encore d'autres éclaircissements.

L'ictère nucléaire paraît avoir une symptomatologie déterminée. La lésion plus ou moins accentuée, plus ou moins étendue du névraxe se traduit cliniquement dès les premiers jours de la vie par des manifestations diverses : convulsions d'une importance variable avec les sujets, spasticité générale, raideur de la nuque donnant au nouveau-né une attitude en opisthotorcos. Souvent ces manifestations se déroulent en quelques jours : la mort survient dans ce court délai.

Cependant, il arrive parfois — quelle que soit la cause de l'ictère nucléaire — que les sujets franchissent cette première période difficile et qu'ils survivent

pendant quelques années. Alors, au bout de quelques mois, on constate chez eux le développement de manifestations nerveuses : retard psycho-moteur, déficience mentale constatable lorsque l'enfant est arrivé à l'âge où le développement psychique peut être utilement évalué, — incoordination et faiblesse motrice avec adjonction de mouvements choréo-athétosiques. Si donc l'enfant a pu survivre, il existe une prolongation, dans le temps, des manifestations nerveuses ou psycho-motrices.

D'une façon générale, s'il s'agit d'un ictère grave familial, l'enfant ayant succombé peu de jours après la naissance, on relève les lésions dont le sens et la modalité ont été bien précisés par Schmorl. Quelques examens anatomiques complets ont été faits par Orth (2^e jour), Esch (5^e jour), Pfätzer (3^e jour). Seul le cas rapporté par Mme de Lange (mai 1934) concerne un enfant décédé âgé de 5 mois, avec des signes accentués de Kernikterus. Les constatations faites par Pfannenstiel sont particulièrement intéressantes parce que, précisément, elles concernent des ictères graves familiaux.

Les lésions du névraxe sont surtout caractérisées par des altérations cellulaires qui vont depuis la simple imprégnation par des pigments biliaires jusqu'à la nécrose à peu près complète. A la description première de Schmorl, on a peu ajouté. Une réserve doit être exprimée cependant : c'est que la topographie des lésions n'est ni aussi étroite ni aussi élective que cet auteur l'avait primitivement indiqué.

L'ictère nucléaire a donc, du point de vue clinique et anatomique, une individualité vraie. Il n'en est pas de même quant à la cause qui lui donne naissance. On peut cependant dire que l'on ne doit, dans son déterminisme, invoquer ni la prématuration, ni le traumatisme contemporain de l'accouchement, et moins encore la syphilis congénitale.

Mais d'autre part le Kernitérus n'est pas l'apanage exclusif de l'ictère grave familial du nouveau-né. On peut en effet l'observer dans des cas où : 1° la familiarité n'existe pas (cette affirmation étant émise après que l'on a pu s'en rendre compte par plusieurs grossesses heureusement terminées ; 2° l'examen du sang n'a pas montré de l'érythroblastose ; 3° ou au contraire, on a pu démontrer l'intervention d'une septicémie sanguine, particulièrement d'une colibacillose.

Il faut ajouter qu'un nombre important d'ictère grave familial dont la nature exacte a été rigoureusement démontrée, n'ont montré ni cliniquement, ni anatomiquement, des signes d'ictère nucléaire.

Tout en accordant à la description nosologique de l'ictère nucléaire une place importante, on ne doit donc pas l'intégrer exclusivement dans le domaine de l'ictère familial du nouveau-né.

CHAPITRE VI

Anatomie pathologique

Avant d'exposer les constatations anatomiques et histologiques faites dans l'ictère familial du nouveau-né, il est indispensable de résumer brièvement ce qui concerne l'hématopoïèse foétale.

L'hématopoïèse de l'embryon et du fœtus. — On observe trois phases dans le développement de la cellule sanguine pendant la vie embryonnaire, se succédant l'une après l'autre dans des périodes bien particulières pendant la vie *in utero*.

1° *La phase préhépatique*, la première en fait est très précoce et dure pendant peu de temps.

2° *La phase hépatosplénique*, qui succède à la première, a son début vers le 2° et le 3° mois, pour persister jusqu'aux dernières semaines de la vie intra-utérine.

3° *La phase médullaire*, ou la phase définitive, s'installe les dernières semaines qui précèdent la naissance.

La phase préhépatique est caractérisée par la formation des éléments sanguins aux dépens d'ébauches extra-embryonnaires, et notamment à partir de la lame splanchnique du mésoblaste, en arrière de l'embryon, dans la zone postérieure de l'aire opaque d'abord, lequel ensuite est progressivement pris en entier dans la formation de la cellule sanguine. Ces ébauches se présentent sous la forme d'amas cellulaires, formant ainsi les îlots de Wolff et Pander, ou encore appelées « îles de sang » constituées de cellules *mésenchymateuses* ou « hémohistioblastes de Ferrata ».

Les hémohistioblastes les plus superficiels de chaque amas (hémohistioblastes fixes de Ferrata, angioblastes de His) s'étirent et s'anastomosent par leurs extrémités, de manière à former une lumière vasculaire, emprisonnant ainsi les cellules centrales arrondies, formant les cellules sanguines primitives, ou *hémohistioblastes migrants*. Leur protoplasme d'abord très fortement basophile (promégalo-blaste basophile) se charge à la suite peu à peu d'hémoglobine, *érythro-blaste* primitif ou *mégalo-blaste polychromatophile*, devient très intensément acidophile (érythro-blaste primitif ou mégalo-blaste orthochromatique).

En perdant son noyau, le mégalo-blaste orthochromatique ou érythro-blaste primitif nous donnera l'*érythrocyte primitif* ou mégalo-cyte, le globule rouge de la phase préhépatique. Ils sont de grande taille (12 à 15 μ) d'où leur appellation de mégalo-blaste et de mégalo-cyte; ils existent seuls en dehors de tout élément granuleux ou lymphoïde, pour disparaître ensuite pe-

tit à petit, pendant la phase suivante. Cependant leur réapparition, dans certains cas pathologiques, anémie pernicieuse, par exemple, est possible même chez l'adulte.

La deuxième phase, ou hépatosplénique, s'établit vers le troisième mois. Trois traits sont à cette période caractéristiques de la genèse sanguine : a) la localisation de l'hématopoïèse dans le foie et la rate ; b) la production de globules sanguins de taille normale ; c) l'apparition d'éléments granuleux neutrophiles, éosinophiles et basophiles, et de cellules géantes de type mégacaryocitaire, générateurs des plaquettes.

Ce processus sangui-formateur intra-hépatique, donne naissance d'abord à des éléments à noyaux clairs, en voilette, constitués de plusieurs nucléoles à protoplasme basophile, sans granulations. Ces éléments formant des amas entre les travées du parenchyme hépatique sont les *hémocytoblastes* lesquels, en se différenciant, se transformeront soit en cellule de la lignée rouge, soit en granulocyte neutrophile, éosinophile ou basophile, soit en mégacariocyte.

L'*hémocytoblaste* va devenir un *proérythroblaste* à réseau nucléaire plus dense et à des nucléoles moins nombreux que ceux de l'hémocytoblaste. Le proérythroblaste devenant fortement basophile se transforme en *érythroblaste basophile*. Immédiatement après cette accentuation de la basophilie (phénomène paradoxal de Ferrata) se fait l'apparition de l'hémoglobine, transformant ainsi les cellules en érythroblaste polychromatophile,

L'*érythroblaste orthochromatique*, cellule à noyau,

chargée d'hémoglobine, intensément éosinophile, en perdant son noyau va devenir un érythrocyte ou normocyte, globule rouge normal, tel qu'il existe chez l'adulte, dont le diamètre varie entre $6 \mu 5$ et $7 \mu 5$, dans les conditions normales, aussi bien chez l'embryon et le fœtus que chez l'adulte. Pendant la phase hépatique, on peut rencontrer, même chez un fœtus normal des mégaloblastes et magalocytes de la phase préhépatique.

La troisième phase, ou phase médullaire fait son début avant que l'activité hématopoïétique hépatosplénique ait pris fin. Les hémohistioblastes, avec les bourgeons vasculo-conjonctifs venant du périoste, pénètrent l'os jeune, formant ainsi une réserve de cellules souches, qui consécutivement en se multipliant et par différenciation donneront ou des globules rouges ou des globules de la série granuleuse. Les hémohistioblastes, bloqués dans les ganglions lymphatiques, donneront des cellules sanguines de type lymphoïde.

Le sang du nouveau-né normal à terme est ainsi composé. Dans les tout premiers jours de la vie, le nombre des globules rouges varie entre 6 et 7 millions par mmc.; à partir du premier jour, il se fait une destruction intense des hématies qui amène la proportion par millimètre cube à 5 et même 4.000.000. La teneur du sang en érythroblastose est faible, de 0,1 à 1 %. Au septième jour, elle n'existe plus. On constate en outre une aniso et une poikilocytose moyennes. Le sérum sanguin devenu normal contient aussi de la bilirubine, à un taux plus élevé que la normale : l'hématine elle aussi est en quantité plus considérable.

2° Anatomie pathologique.

Il est absolument indispensable qu'une autopsie très complète soit faite, que les viscères et les centres nerveux soient examinés et qu'on pratique aussi des recherches microscopiques. L'analyse du sang circulant ou du sang prélevé dans le cœur est également nécessaire. Même si le fœtus mort-né ou le nouveau-né ayant succombé peu d'heures après la naissance ne présentent aucune modification apparente, une autopsie doit être faite minutieusement. Dans son mémoire de 1932 (sur l'ictère grave familial et l'hydrops fœtal avec érythroleucoblastose) Mme de Lange rapporte l'histoire lamentable de la femme B... (p. 293-294) qui eut des grossesses ainsi terminées : le premier enfant sain, actuellement vivant ; 2° enfant très lourd : son poids à la naissance 6.000 gr. vécut dix jours. Né non ictérique. Prit ensuite une petite jaunisse, puis des convulsions. Décès sans autopsie ; 3° fœtus macéré 7 mois (sans autres détails) ; 4° enfant né à terme ; à l'accouchement était déjà mort depuis environ une semaine ; 5° fœtus mort, 7 mois ; enfant né à terme, mort depuis quelques jours ; 7° enfant né à terme. Etat non ictérique. Mort après trois jours ; 8° accouchement prématuré provoqué à 7 mois 1/2. Mort dix minutes après la naissance ; 9° enfant mort une heure et demie après la naissance ; 10° accouchement prématuré provoqué. L'enfant mourut au bout de quelques heures. Foie et rate augmentés de volume. 11° Pendant la grossesse la mère avait de forts œdèmes. Enfant mort-né. Placenta volumineux, hydrops ? 12° Accou-

chement prématuré provoqué. L'enfant mourut au bout de 36 heures sans hydropisie ni ictère. A l'autopsie on trouve un foie et une rate volumineux et une hypertrophie cardiaque modérée. Mme de Lange examina le foie et la rate de cet enfant. Elle trouva dans le foie une très forte érythroleucopoïèse, comme on en trouve dans l'hydropisie congénitale. Les veines centrolobulaires étaient largement ouvertes, les cellules irrégulièrement ordonnées, souvent échancrées et en partie aplaties par des trombus biliaires. L'épithélium hépatique était peu grasseux, le tissu conjonctif interlobulaire et intralobulaire était augmenté. Les cellules de Kupfer augmentées et agrandies montraient une phagocytose moyenne. Elles contenaient beaucoup de pigments brun jaune, étaient le plus souvent gonflées et à plusieurs endroits s'étaient détachées de la paroi vasculaire. Pas de thrombus biliaires. La rate contenait de petits restes de follicules ; beaucoup de cellules myéloïdes, également des érythroblastes.

Comme Mme de Lange le fait observer avec raison, ce dernier cas est particulièrement significatif. A l'examen extérieur du cadavre on ne trouvait ni hydropisie, ni ictère : et cependant le microscope a mis en lumière des altérations accusées du foie et de la rate, caractéristiques de l'érythroblastose. Donc une recherche anatomique et microscopique complète est toujours absolument indispensable.

A) *Anatomie macroscopique.*

Le foie est presque toujours augmenté de volume. Tandis qu'à la naissance, dans les conditions normales, il pèse environ 100 grammes, dans l'ictère grave

son poids atteint 120, 160 grammes et même davantage. Sa consistance est ferme, pas dure. L'aspect de la capsule ne présente que des modifications minimales. Mais souvent, au-dessous d'elle on note des ecchymoses ou des suffusions sanguines plus ou moins étendues ou volumineuses. La couleur de l'organe est en général marron, ou même verdâtre, en tous cas fortement ictérique. A la coupe l'aspect est celui d'un organe congestionné, avec du sang tirant sur le jaune brun. Il est indispensable d'explorer avec soin les voies biliaires intra et extra-hépatique et le cholédoque. Il est exceptionnel que le réservoir vésiculaire ou les canaux d'excrétion soient le siège de malformations. Seul fait exceptionnel le cas de M. Ylppö dans lequel existait une atrésie du canal cystique et du canal hépatique : l'état de la vésicule biliaire n'est pas mentionné.

Le volume de la rate est toujours augmenté, alors qu'à la naissance, normalement, ce poids oscille entre 9 à 10 grammes, dans l'ictère familial, le poids atteint d'ordinaire 15, 25 grammes et même peut aller jusqu'à 50 grammes. La consistance générale de l'organe est molle, ou même ramollie. La capsule est un peu changée. Parfois cependant, on remarque au-dessous d'elle la présence de petites nodules biliaires, blanchâtres qui éveillent l'idée de gommès. Mais elles sont formées par des amas globulaires (foyers hématopoïétiques macroscopiquement constatables). La coupe de la rate montre peu de modifications décelées par le seul examen extérieur. Il n'y a pas de sclérose, comme on le constate au contraire dans la syphilis congénitale.

Le cœur est en général petit, mou. Son volume est beaucoup moindre que dans l'anasarque fœto-placentaire où le plus souvent son volume dépasse celui de l'âge correspondant.

On ne signale pas de modifications macroscopiques des organes thoraciques ou abdominaux. Toutefois, ces organes, comme d'ailleurs le tissu cellulaire en général sont fortement colorés en jaune, comme dans les ictères d'une certaine durée.

La plupart des auteurs insistent sur la coloration jaune ou brun vert intense que présentent les centres nerveux, particulièrement les noyaux gris centraux. Lorsqu'elle est très accusée, cette coloration produit ce que l'on appelle l'ictère nucléaire (*Kernicterus*), il en a été question plus haut.

Contrairement à ce qui est observé dans l'anasarque fœto-placentaire, on ne note pas lors des autopsies d'ictère grave une « hydropisie » généralisée, c'est-à-dire que ni le tissu cellulaire sous-cutané en général, ni les séreuses ne sont le siège d'une infiltration par un liquide séreux qui, dans l'espèce, aurait une couleur jaune plus ou moins accusée.

L'état du placenta n'a pas, en général, spécialement attiré l'attention des auteurs. On ne trouve pas des indications suffisantes pour pouvoir conclure catégoriquement. Il semble que s'il survient une augmentation de volume et de poids, cette augmentation n'est nullement comparable à ce qu'elle est au contraire dans l'anasarque fœto-placentaire auquel précisément ce nom a été donné pour bien marquer l'association de l'œdème existant dans le fœtus et le placenta.

Nous devons, dans le groupe des constatations négatives, ajouter l'absence de malformations anatomiques d'organes ou de viscères, l'absence également de signes macroscopiques *de syphilis congénitale*.

B) *Anatomie microscopique.*

Foie. — La cellule hépatique subit quelques modifications. Elle a souvent une infiltration de bilirubine ou de biliverdine sous la forme de petites granulations incluses dans la cellule elle-même. Toutefois, comme Ylppö le fait observer avec justesse, jamais cette infiltration n'atteint le degré qu'elle acquiert dans les cas d'oblitération totale des voies biliaires, non plus que dans l'ictère grave par infection. Le parenchyme peut également présenter des foyers ou une infiltration diffuse de sidérose, que cette dernière occupe les cellules hépatiques ou les espaces conjonctifs ou qu'elle ait pour siège les cellules de Kupfer. D'ailleurs la sidérose n'est nullement localisée au foie; elle est également constatée dans presque tous les organes. On note aussi la présence de thrombus biliaires dans les canalicules et les canaux biliaires. Le parenchyme hépatique est occupé en certaines places par des foyers hématopoïétiques, en plus ou moins grand nombre, mais avec une abondance toujours supérieure à ce qu'on trouve éventuellement à cette période de la vie du nouveau-né. Ces foyers hématopoïétiques sont constitués par des globules rouges ou des globules blancs : mais il s'agit surtout de formes embryonnaires non évoluées, mégaloblastes et surtout érythroblastes. Certains

de ces éléments anormaux occupent d'ailleurs la lumière de certains vaisseaux intra-hépatiques. Le tissu conjonctif interlobaire n'est pas augmenté : il n'y a donc aucune figure microscopique de cirrhose.

L'aspect microscopique de la rate est d'ordinaire normal, en ce sens que ces follicules de Malpighi sont facilement reconnaissables. Toutefois, dans le parenchyme splénique on note une forte sidérose et des amas biliaires. Aucune sclérose.

Le rein présente des pigments biliaires sous la forme de cylindres, dans les tubes contournés. On note aussi des dépôts ferrugineux. Mais contrairement à ce que l'on constate dans l'anasarque foeto-placentaire on ne note pas la présence de foyers hématopoïétiques dans cet organe — le rein — qui, normalement, n'es pas pourvu de la fonction hématopoïétique.

En somme, les viscères splanchniques présentent des altérations microscopiques caractérisées surtout par l'infiltration due aux sels biliaires — sidérose — cette dernière indiquant une destruction globulaire abondante, et foyers aberrants d'hématopoïèse à une époque où ils auraient dû disparaître depuis plusieurs mois déjà.

Il est nécessaire de consacrer un chapitre spécial à l'ictère nucléaire.

CHAPITRE VII

Les relations pathologiques de l'ictère grave familial du nouveau-né

L'ictère grave familial présente avec quelques maladies des liens étroits.

Tout d'abord, il est en relation directe presque d'identité avec l'anasarque fœto-placentaire accompagnée d'érythroblastose et l'anémie grave du nouveau-né. La première a été décrite en 1910 par Schridde. Elle représente une variété particulière de cette affection assez répandue que l'on désigne sous le terme vaste et imprécis d'œdème généralisé du fœtus. Celui-ci a pour cause, soit des malformations ou des inflammations du fœtus lui-même, soit du placenta, soit encore des maladies diverses, particulièrement des affections rénales de la mère. Dans toutes ces circonstances, l'œdème est d'ordre mécanique ou inflammatoire. Mais seul l'examen attentif ou dans certains cas l'autopsie peut renseigner. Ces faits ont été étudiés spécialement dans la thèse de M. Croizier soutenue à Lyon en 1913.

Or, d'entre les causes d'œdème généralisé du fœtus, il faut placer une variété particulière de cette manifestation qui ne s'accompagne d'aucune malformation anatomique accusée des organes fœtaux. ni d'aucune maladie de la mère : c'est l'anasarque fœto-placentaire ou hydrops congenitus universalis, dont la caractéristique doit être cherché dans deux attributs : la familiarité et l'anomalie de la formule sanguine et des organes hématopoïétiques. Il s'agit en somme d'un retard prononcé, ou mieux d'un non-développement du système hématopoïétique qui demeure histophysiologiquement au stade des troisième, quatrième ou cinquième mois de la vie intra-utérine. A l'heure actuelle, les recherches cliniques, hématologiques et microscopiques concernant cette maladie sont poussées assez loin pour que l'on puisse conclure quant à sa nature : c'est une dysgenèse sanguine.

Les travaux modernes nous apprennent que, entre l'anasarque fœto-placentaire avec érythroblastose et l'ictère grave, il existe des liens multiples étroits. C'est d'abord — il ne nous paraît pas utile d'y revenir — la familiarité : elle existe en effet à un égal degré dans les deux affections. C'est ensuite la possibilité du passage de l'une à l'autre dans une même lignée, dans les enfants d'un même couple : des mères ont, successivement ou alternativement, une anasarque fœto-placentaire, un ictère grave familial. C'est enfin, dans les deux maladies, la formule sanguine de l'érythroblastose, laquelle est établie par des examens et des numérations pratiquées dans le sang circulant ou à l'autopsie dans le sang du cœur ainsi que la constatation par le micros-

cope de foyers hématopoïétiques à une époque où, dans des organes, on ne les trouve pas normalement.

A ces deux maladies il faut ajouter une troisième affection : l'anémie grave du nouveau-né. Elle apparaît après la naissance. Elle se montre au bout de quelques jours, lorsque l'ictère physiologique restant physiologique, s'il s'est montré, n'existe plus. Alors se montre une pâleur accentuée, attirant l'attention du clinicien et que n'expliquent ni une hémorragie viscérale, ni une prématuration, ni l'existence d'une syphilis congénitale. Or, comme il a été établi dans ces dernières années, la formule sanguine est l'érythroblastose et elle revêt souvent le caractère familial. De plus, elle peut alterner avec l'ictère grave du nouveau-né.

Ces trois affections : anasarque foeto-placentaire avec érythroblastose, c'est-à-dire sans lésions ou malformations du fœtus ou de la mère — ictère grave familial du nouveau-né — anémie grave du nouveau-né, forment donc comme une chaîne presque continue au cours de la vie soit du fœtus, soit du nouveau-né. Il existe cependant entre elles des dissemblances : elles portent sur certains détails de la formule sanguine, sur la présence soit de l'œdème, soit de l'ictère, sur la force avec laquelle se produisent la destruction des hématies et la régénération sanguine. De fait, l'anasarque foeto-placentaire est observé sur des fœtus expulsés morts bien avant terme; l'ictère familial et l'anémie grave frappent avec une prédilection remarquable des nouveau-nés à terme.

A ces trois maladies, il faut adjoindre une variété

de maladie dont on trouve parfois des exemples dès la naissance même ou peu de jours après elle : les leucémies congénitales. Elles existent. Elles ont fait dans ces dernières années l'objet de travaux importants. L'anomalie sanguine porte alors sur la teneur et la variété histologique des globules blancs.

C'est cette sorte de tétrade qui a été récemment individualisée par v. Giercke sous le terme générique d'érythroleucoblastose qui, en somme, indique bien que l'anomalie n'est pas limitée à la série rouge, mais peut parfois intéresser également les leucocytes. C'est un chapitre, d'un haut intérêt, de pathologie sanguine chez le fœtus.

Une relation assez étroite existe entre l'ictère grave familial et l'ictère nucléaire. Nous en avons parlé dans un chapitre spécial. Cette étude isolée était nécessaire. Nous avons indiqué que l'ictère nucléaire ne survient pas obligatoirement dans l'ictère grave familial et que, d'autre part, ce Kernicterus peut accompagner certaines variétés d'ictère d'allure grave, mais non familiaux. Des phénomènes nerveux constatables immédiatement avec une physionomie spéciale, dans les premiers jours de la vie ou plus tard au cours de la première ou de la deuxième année, peuvent accompagner les infections aiguës diffuses qui frappent le nouveau-né. Mme de Lange les a étudiés spécialement et avec minutie. Il n'est donc pas surprenant que l'on constate parfois un syndrome nerveux soit dans l'ictère familial, soit dans d'autres variétés d'ictères graves survenant dans la période du nouveau-né.

Nous avons également signalé que l'ictère nucléaire a des relations avec la dégénérescence hépatolenticulaire, ou maladie de Wilson. Mais ces relations sont lointaines. Les manifestations de la maladie de Wilson n'apparaissent que bien après la naissance et dans l'ictère nucléaire habituellement observé, on ne constate pas une altération cirrhotique du foie.

Nous ne rappelons ici que pour mémoire l'ictère hémolytique. Là encore les manifestations de cette maladie spéciale ne se montrent pas dès la naissance.

CHAPITRE VIII

Le diagnostic

Les éléments du diagnostic positif ont été exposés précédemment. Dans la pratique courante, lors d'une première manifestation de l'érythroblastose, il est le plus souvent impossible de préciser la nature exacte de la maladie, la variété d'ictère devant laquelle l'accoucheur est placé. Si au contraire, par l'interrogatoire, on apprend que déjà sont survenues des naissances prématurées avec anasarque et des décès rapides par l'ictère, l'attention doit être spécialement attirée sur la possibilité d'une détermination de l'érythroblastose. Dans le cas d'une issue fatale, on ne saurait trop répéter que l'on doit pratiquer et l'analyse du sang et l'autopsie. Des conclusions si formelles en découlent que l'on est dans l'obligation impérative de formuler un diagnostic précis, motivé.

Même sans la notion d'antécédents susceptibles d'orienter vers le caractère familial de la maladie, quelques indices peuvent éveiller les soupçons. Les nouveau-nés atteints d'ictère grave ont une apathie singulière, une torpeur comme une « inaptitude à la vie ».

Ce fait est d'autant plus surprenant que l'enfant est né à terme, avec un poids suffisant, par conséquent sans les attributs essentiels de la débilité congénitale. Le moment d'apparition de l'ictère a également une grande importance : s'il est constaté dès la naissance même ou s'il se développe au cours de la première journée. Cette particularité a une valeur sémiologique considérable : car l'ictère banal commun des nouveau-nés ne se constitue que dans le cours de la deuxième ou de la troisième journée. C'est là un élément capital de diagnostic.

Quant à l'intensité même de la coloration jaune, elle ne représente pas un élément de diagnostic. Certains ictères physiologiques, mieux, certains dus à une infection du nouveau-né par septicémie colibacillaire, présentent précisément une teinte accusée des téguments et des muqueuses susceptibles de créer des confusions. C'est en somme plutôt à l'élément chronologique qu'il faut demander la solution du problème. De même l'évolution vers la mort se produit en général tôt dans l'ictère grave familial; elle est plus tardive dans l'ictère grave par septicémie.

A l'heure actuelle, les cas d'ictère à forme sévère dûs à une infection exogène ou endogène sont de plus en plus rares. Ce qui auparavant était représenté par la maladie de Winckel, de Laroyenne et Charrin, par la tubulhémie de Parrot est à peu près inconnu. Les progrès considérables de l'antisepsie, l'amélioration des soins hygiéniques donnés à la mère et à l'enfant ont amené la suppression à peu près complète de ces syndromes si redoutables. Il est fort rare qu'on les

constate. S'ils surviennent, ils se montrent seulement au bout de quelques jours : ils s'accompagnent d'une fièvre haute, ou d'une hypothermie accentuée, d'hémorragies diverses et souvent de manifestations nerveuses. Néanmoins, là encore seuls permettent le diagnostic l'examen bactériologique et cytologique du sang ainsi que l'autopsie.

Deux affections peuvent encore simuler l'ictère grave : les malformations des voies biliaires principales et la syphilis congénitale.

La première est représentée par des types anatomiques divers qui consistent principalement dans une atrésie ou un rétrécissement accentué des canaux biliaires, particulièrement le canal hépatique et cholédoque. Dans ces cas, l'ictère apparaît rapidement, mais il s'accompagne d'une colloration blanche mastic, caractéristique, des selles. La cholurie est très marquée. Souvent aussi existe une cirrhose spléno-hépatique, sans que pourtant la circulation veineuse de l'abdomen présente une augmentation, une turgescence accentuée. La survie est possible pendant plusieurs semaines, même plusieurs mois.

La localisation splénohépatique de la syphilis congénitale entraîne le plus souvent une augmentation marquée du volume du foie et de la rate, avec de l'ictère. Lorsque la double lésion est déjà installée à la naissance c'est qu'elle remonte à la vie intra-utérine. Elle amène une dilatation des veines sous-cutanées et de l'ascite. Souvent aussi, le nouveau-né présente du coryza et surtout les examens de laboratoire, la réaction de Wassermann, de Meinicke ou de Kahn, les

radiographies du squelette, constituent des moyens d'une haute valeur permettant en général d'établir un diagnostic exact. Dans le cas de syphilis caractérisée authentique, on ne saurait cependant compter fermement sur la formule sanguine : car il arrive assez fréquemment qu'elle est celle d'une anémie marquée avec présence de formes embryonnaires.

En terminant, nous ne saurions trop insister sur l'utilité d'un diagnostic exact qui parfois seul permet une autopsie. Mais même dans la clientèle privée, il faut l'exiger, car des résultats positifs ou négatifs qu'elle fournit dépendent des conclusions et des décisions fermes touchant les grossesses ultérieures.

CHAPITRE IX

La nature de la maladie

Sur la nature exacte de la maladie, nous ne pouvons émettre que des hypothèses. La question a été fort discutée. Les termes du problème sont les suivants : comment expliquer que, dans une famille, à plusieurs reprises, apparaisse dès la naissance ou peu d'heures après elle, un ictère à évolution très grave, sinon toujours mortelle, cet ictère étant accompagné d'une dysgenèse sanguine : l'érythroleucoblastose. Cette forme d'ictère grave du nouveau-né a, en plus, une parenté étroite avec deux maladies, elles aussi accompagnées d'érythroblastose : l'anasarque foeto-placentaire et l'anémie grave du nouveau-né.

Nombreuses ont été les théories proposées pour expliquer l'ictère grave familial du nouveau-né. On a invoqué une maladie systématisée de l'appareil hématopoïétique du fœtus, sans préciser davantage. On a incriminé l'intervention d'une toxicose dont l'origine est fixée différemment suivant les auteurs. Pour les uns,

c'est le fœtus qui est la source de la maladie. Pour d'autres, c'est une sécrétion placentaire anormale, viciée, qui entraîne une anémie intense. L'érythroblastose est la conséquence de cette anémie : elle représente un processus réparateur. Certains auteurs ont soutenu que le trouble de l'hématopoïèse et l'ictère qui en est la conséquence lointaine, survenant au moment de la naissance, sont causés par une toxine maternelle.

Mais sur chacun de ces facteurs, on est fort mal renseigné. Le terme de toxine prête à des interprétations diverses. Cliniquement du moins, la mère n'est pas malade. On peut également objecter que, dans des maladies déterminées de la grossesse, conduisant à l'urémie ou à l'éclampsie, donc manifestement de nature toxique, l'ictère grave n'apparaît pas : la toxémie gravidique n'engendre pas une érythroblastose et si le fœtus souffre de la maladie maternelle, c'est d'une toute autre affection que l'ictère grave.

L'hypothèse la plus vraisemblable est qu'il doit s'agir d'une maladie germinale. L'apparition en série dans une famille, la mère paraissant normale, apparente singulièrement l'ictère à ces groupes de maladies authentiques germinales : certaines ostéopathies congénitales, quelques types de myopathies et même des affections sanguines, comme l'hématopoïèse ou l'hémogénie dont les manifestations n'apparaissent pas dès la naissance même, mais qui dérivent d'une dysgenèse du tissu ou du système histologique. L'ictère grave — nous l'établirons plus loin — se rapproche beaucoup de deux maladies du fœtus et du nouveau-né : l'anasarque fœto-placentaire et l'anémie grave du nouveau-

né. Quelques observations ont apporté un argument d'une réelle valeur. D'une paire de jumeaux, parfois l'un est sain et l'autre est atteint d'anasarque. Il y a là un argument indirect pour soutenir que la maladie ne frappe pas également, dans son développement tissulaire, les deux germes dont la vie embryonnaire, puis fœtale, cependant se poursuit dans des conditions identiques. On est donc autorisé à supposer que le germe est primordialement altéré, qu'il s'agisse de l'ovule ou du spermatozoïde. Les faits si singuliers que nous avons cités précédemment, d'ictères survenus en série, seulement lors d'un remariage, ou ayant disparu lorsqu'ils s'étaient montrés lors d'un premier mariage, ces faits joints au comportement différent des jumeaux vis-à-vis de la maladie, apportent une preuve d'une haute importance en faveur de la nature germinale de l'ictère familial.

CHAPITRE X

Traitement

Il faut distinguer deux ordres de mesures : d'une part, celles qui concernent la prévention de la maladie et, d'autre part, la thérapeutique directe de celle-ci, lorsqu'elle survient chez le nouveau-né.

La question se pose de savoir, d'abord, si lorsque dans un couple ou dans une famille sont apparus un ou plusieurs cas de maladies avec érythroblastose, — c'est-à-dire une anasarque type Schridde ou un ictère grave, du type Pfannenstiel, ou encore une anémie grave du nouveau-né, — l'accoucheur consulté doit non pas conseiller, mais autoriser, des grossesses ultérieures. On comprend en effet que, en pareil cas, le sentiment des parents est double. Ils éprouvent en effet le légitime désir de se constituer une descendance d'autant qu'ils ont eu, antérieurement, à déplorer des pertes d'enfants. Mais à l'avance ils craignent que, de nouveau, survienne une catastrophe du genre de celles qui sont trop souvent citées dans la littérature médicale.

Certes, la disparition du produit de la conception n'est pas absolument fatale. Pourtant, à compulsier les documents publiés depuis que, il y a trente ans, l'attention des médecins a été appelée sur le syndrome de l'érythroblastose chez le nouveau-né, on acquiert la conviction que, nécessité est pour l'accoucheur d'avertir les conjoints des risques encourus pour l'enfant à des grossesses ultérieures. Il doit laisser entrevoir les déceptions et les tristesses qui peuvent être la conséquence de ces désastres. C'est à peine si, numériquement, on peut citer le chiffre minimum de 50 %, représentant la proportion de naissances d'enfants normalement constitués. Encore, faut-il ajouter que pour certains couples ce pourcentage est encore plus élevé. Il est donc indispensable que les médecins formulent explicitement des réserves soit au mari seul, s'il apparaît que la mère ne saurait les entendre avec la résignation suffisante, soit aux deux parents.

Actuellement, la solution proposée par quelques-uns de stériliser par divers moyens la mère, pour supprimer toute maternité ultérieure, cette solution n'est point adoptée.

S'il survient une grossesse, une thérapeutique doit être instituée. En aucune manière, il ne faut prescrire un traitement antisiphilitique. Le rôle de la syphilis congénitale est nié avec raison par tous les auteurs. Il est donc superflu d'employer une médication dite spécifique. D'autre part, si, dans l'hypothèse lointaine d'une syphilis maternelle, on voulait vraiment être

utile, il faudrait employer une médication par les arséno-benzènes. Or, celle-ci pourrait avoir une action destructrice sur le globule rouge.

On a préconisé divers traitements internes, en particulier médication martiale et hépatothérapique. M. Bernheim-Karrer, de Zurich, a préconisé l'emploi de 100 grammes de foie frais chaque jour, dans les dix dernières semaines de la grossesse. Tout en formulant de sages réserves, il pense que cette médication peut amener un heureux résultat sur la viabilité du fœtus. Certains auteurs ont employé jusqu'à 250 grammes de foie frais par jour. Quelques objections peuvent être exprimées. L'administration de préparations hépatiques, à priori, devrait pour exercer une action favorable, être effectuée dans les premiers temps de la grossesse, c'est-à-dire quand, à la phase hépato-splénique de l'hématopoïèse, doit normalement se substituer une période uniquement médullaire de type normal. Sans cette précaution, le but peut n'être pas atteint. D'autre part, il faut veiller que l'administration du foie en quantité assez abondante, ne provoque chez la femme enceinte ni dégoût pour cette substance, ni sensibilisation de l'organisme maternel aux protéines qu'elle renferme. Ces réserves faites, il convient cependant de prescrire cette médication : car il est matériellement et moralement nécessaire d'instituer une thérapeutique préventive.

Si l'enfant naît et que se développe précocement chez lui des signes généraux et locaux d'ictère grave, surtout si l'on a le soupçon que, à nouveau, peut apparaître la maladie, la plupart des auteurs conseillent de

pratiquer dès les premières heures des injections intramusculaires d'une certaine quantité de sang. Celui-ci devra être, si possible, emprunté à un donneur universel ou fourni par le père. On injectera chaque jour soit par le sinus longitudinal supérieur, soit par voie intra-musculaire, 15 à 20 cc. pendant une semaine. Pratiquement, on obtient des résultats. Nous en avons parlé dans un chapitre précédent. Il faut tenter cette thérapeutique. On doit aussi user chez l'enfant de préparations hépatiques, soit par voie gastrique, soit par injections sous-cutanées ou intra-musculaires. Des moyens adjuvants doivent être employés pour favoriser l'augmentation pondérale, par exemple injection quotidienne de deux unités ou de deux unités et demie d'insuline, — administration par voie gastrique d'une préparation de folliculine. Il faut stimuler l'état général, pour remédier à cette sorte d'atonie ou d'inaptitude, la vie que présentent les petits malades : injection d'une solution de Locke-Ringer, d'adrénaline, tonocardiaques, inhalations répétées d'oxygène avec 10 % d'acide carbonique, alimentation par le lait féminin ou le babeurre, — au besoin gavage systématique. Mais ce sont là mesures qui représentent seulement des palliatifs ou des adjuvants.

Nous répétons en terminant qu'une médication doit être instituée. A l'heure actuelle, en consultant les diverses publications de ces dernières années, on relève, comme nous l'avons montré précédemment, quelques cas dans lesquels une cure par divers moyens, en particulier les injections ou les transfusions sanguines, a permis d'obtenir une guérison complète, durable. On

ne doit évidemment accepter comme authentiques et significatives que les observations dans lesquelles un examen détaillé du sang, chimique et microscopique, a démontré péremptoirement l'existence d'une érythroblastose. Mais quelques observations, avec ces critères, ont été publiées et peuvent être admises. L'essentiel est d'agir très vite, dès les premières heures, car c'est à ce moment que le danger est maximum. Si l'on parvient à franchir le quatrième et le cinquième jour, quelques espoirs pour la vie de l'enfant sont permis.

CONCLUSIONS

L'ictère grave familial du nouveau-né est une maladie survenant chez des enfants à terme et ayant pour caractère d'apparaître plusieurs fois dans un même couple ou dans une même famille. La coloration jaune de la peau, des muqueuses et la cholurie se montrent peu d'instant après la naissance. L'affection entraîne généralement la mort au bout de quelques jours.

Cette variété d'ictère ne ressortit ni à une détermination hépatique de la syphilis congénitale, ni à une malformation des voies biliaires, ni à une septicémie généralisée à type d'ictère grave survenant chez le nouveau-né.

Elle est due à un trouble profond de l'hématopoïèse. En effet, dans le sang circulant et dans les organes du nouveau-né atteint d'ictère grave, on trouve des globules rouges non évolués : mégalo blastes et surtout érythroblastes que l'on ne rencontre normalement chez le fœtus que dans la première partie de la vie intra-utérine. C'est ce que, actuellement, on désigne sous le terme générique d' « érythroleucoblastose fœtale ».

Comme cela a été établi dans ces dernières années, il existe une relation étroite entre : anasarque foeto-placentaire avec érythroleucoblastose, ictère grave familial et anémie grave du nouveau-né. Ces trois affections familiales représentent des expressions symptomatiques différentes d'une même dysgenèse sanguine.

Vu :

LE DOYEN,
Jean LÉPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
VORON

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 23 Juin 1934.

LE RECTEUR PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
Pour le Recteur et par délégation :
Pour le Vice-Président du Conseil de l'Université,
Le Doyen de la Faculté de Droit,
L. JOSSERAND

BIBLIOGRAPHIE

- ABT (Arthur-F.). — Erythroblastosis in icterus gravis neonatorum. *The Journal of Pediatrics*, vol III, July 1933, n° 1, p. 7-31 (en langue anglaise).
- ALTITZOGLOU (I.). — Das Blutbild beim Icterus neonatorum familiaris gravis und seine diagnostische Bedeutung, in *Monatschr. f. Kinderheilk.* Bd. 58, H. 5. 1933, s. 329-351.
- ARITZIA (A.). — Ictericia grave familiar del recién nacido. *Trabajo publicado en el Num. 16 de los Archivos chilenos de Pediatría*, 1927.
- BAAR (H.) und STRANSKY (E.). — *Klinische Hämatologie des Kindesalters*, 1928.
- BERNHEIM-KARRER und. GROB (M.). — Zur Prophylaxe des Ikterus neonatorum gravis. In *Zeitschr. f. Kinderh.* Bd. 50, H. 6, 1931.
- CREVELD (S. van). — Icterus neonatorum. *Amer. Journ. of diseases of Children*. August 1925, vol. 30, p. 240-258.
- DIAMOND (Louis-K.), BLACKFAN (D.) and BATY (James-M.) (Boston). — Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the new-born. In *The Journal of Pediatrics*, vol. 1-3, 1932.

- GIERKE (E. von). — Ueber Kernicterus und Erythroblastose. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. anat.*, 31, 579, 1920-21.
- Ueber fetale Erythroleucoblastose. *Virchow's Archiv*, Bd. 275, 1930, S. 331-347 (bibliographie détaillée).
- Ueber fetale Blutkrankheiten. *Klinische Wochenschrift*, 12 Décembre 1932, n° 50, S. 2295-2299.
- Ueber Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus. *Zentralbl. f. gynäkologie*, 57, n° 39, 1933, S. 2310-2312.
- HART (C.). — Ueber den Kernikterus der Neugeborenen. *Berl. Klin. Wchnschr.*, 54 : 71, 1917.
- HAWKSLEY (J.-C.) and LIGHTWOOD (Reginadl). — *Icterus gravis neonatorum proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. XXVI, n° 5, August 1933.
- HILGENBERG (F.). — Beiträge zur Frage des familiären habituellen Ikterus gravis neonatorum. *Monatschr. f. geburtsh. u. Gynäk.*, 70 : 261, 1925.
- IBRAHIM (J.). — Familiärer ikterus gravis der Neugeborenen. In *Handbuch der Geburtshilfe*, B. II, S. 521-526, 1925.
- KLEINSCHMIDT (H.). — Icterus neonatorum gravis. *Klinische Wochenschr.*, 18 Oktober 1930, p. 42, S. 1951-1954.
- KNÖPFELMACHER (W.). — Die Aetiologie des Ikterus Neonatorum. In *Jahrb. f. Kinderheilk.*, LXVII, H. I, 1907, S. 36-39 (bibliographie).
- Der « habituelle Ikterus gravis » und Verwandte Krankheiten beim Neugeborenen. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 5 : 205, 1910.
- KRAMSZTYK (S.). — Zur Frage des Icterus neonatorum gravis. In *Zeitschr. f. Kinderh.*, Bd. 51 H. 3, August 1931, S. 273-276.
- LAGRÈZE. — Ueber habituellen Ikterus gravis der Neugeborenen. *Dissert-Strasburg*, 1904.
- LANGE (Cornelia de). — Extrapiramidale Bewegungsstörung bei sepsis neonatorum. *Acta paediatrica*, vol. IV, fasc. 2, 1924, S. 60-66 (en langue allemande).
- *Jahrb. f. Kinderheilk.*, Bd. 114, 1926.

- LANGE (Cornelia de) et ARNTZENIUS (A.-K.-W.). — Icterus familiaris gravior und Hydrops congenitus universalis foetus. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. CXXIV, 1929, S. I. 34.
- LANGE (Cornelia de). — Icterus familiaris gravior und Hydrops foetalis cum erythroleukoblastosi. *Acta paediatrica*, vol. XIII, 6 N. 1932, S. 292-299 (en langue allemande).
- Etude clinique de quelques cas d'anémie d'origine obscure. *Revue française de pédiatrie*, t. VIII, n° 4, 1932.
- Weiterer Beitrag Zur Kenntnis des Icterus familiaris gravior. *Jahrb. f. Kinderheilk.* Bd. 142, 1934, S. 255-280.
- Klinische und pathologisch-anatomische Beobachtungen über Kinder mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*, Berlin, Bd. 121, Hep. 112, S. 51-94.
- LHERMITTE et WENDELL S. MUNCIE. — La cirrhose familiale splénomégalique : forme hépatique de la dégénération hépato-vésiculaire. *Presse Médicale*, 16 nov. 1929.
- MACCIOTTA (G.). — Sulle leucemie congenita e familiari. *Rivista di clinica pediatrica*, Anno XXVI, n° 6, 1925 (Bibliographie).
- MAC CLURE. — Ueber Icterus neonatorum gravis. *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, Bd. 51, Heft I, 1931, S. 86-92.
- MACKAY (Helen). — And E. O'Flynn. Three types of haemolytic anaemia, in the New-Born Proceedings of the Royal. *Society of Medicine*, vol. XXVI, n° 5, August. 1933.
- MOÏSESCO (Mlle). — L'anasarque foeto-placentaire avec érythro-leucoblastose. *Thèse doct. méd.* Faculté de Lyon, juillet 1934, Imp. Bosc et Riou, Lyon.
- NOEL (R.). — La genèse des éléments figurés du sang chez l'adulte. *Journal de Méd. de Lyon*, 5 février 1929.
- NOEL (R.) et PIGEAUD (H.). — Quelques résultats relatifs à la formule sanguine intra-hépatique aux différents âges de la vie intra-utérine chez le fœtus humain. *C. R. Soc. Biologie*, 1930, t. III, p. 87.

- ÖRTH (J.). — Ueber das Vorkommen von Bilirubinkrystallen, bei neugeborenen Kindern. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 63 : 447, 1875.
- PAUL (S.). — Zur Symptomatologie der Wilsonschen Krankheit im Kindesalter. *Arch. f. Kinderh.*, 74 : 38, 1924.
- PÉHU (M.), TRILLAT (P.) et NOEL (R.). — Sur un cas d'Ictère grave familial. *Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie de Lyon*, mars 1934; in *Journal Obstétrique et Gynécologie*, 1934.
- PÉHU (M.) et GIRARD (P.). — Considérations anatomiques sur quelques malformations congénitales des voies biliaires. *Revue française de pédiatrie*, t. VII, n° 2, 1931, p. 206-228 (bibliographie).
- PFÄLTZER. — Der Kernikterus der Neugeborenen eine Infektionskrankheit. *Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynéc.*, 76 : 685, 1914-15.
- PFANNENSTIEL (J.). — Ueber den habituellen Ikterus gravis der Neugeborenen. *Münch. med. Wchnsch.*, 55 : 2169, und 2233, 1908.
- PLAUT (A.) and BULLARD (E.-A.). — Fetal Hydrops with erythroblastosis. *Arch. of Pediatrics*, 1926, 43, 292, 302.
- PLAUT (A.). de New-York. — Die Identität von Icterus gravis familiaris neonatorum und angeborenen Erythroblastose mit Wassensucht. Bewerbungen zu E. v. Gierckes. Arbeit « Ueber fötale Blutkrankheiten ». Ig. 1921, S. 2295 dieser Wochenschrift: in *Klinische Wochenschrift*, 20 février 1932, S. 334 (en langue allemande).
- POLLITZER (R.). — Stato del sangue e degli organi ematopoietici nel neonato. *Pediatria*, vol. 32, fasc. 19, 1924.
- REUSS (Ritter v.). — Icterus gravior familiaris, in Pathologie der Neugeburtperiode : Pfandler und Schlossmann. *Handbuch der Kinderheilk.* IV, Auflage Bd. I, S. 519-528.
- ROCAZ (Ch.). — Les Ictères du nouveau-né. *Rapport au Congrès des pédiatres de langue française*, Paris, 1929,

- RUTH (C.), WANSTROM. — Erythroleucoblastosis in the New-Born. *The American Journal of Pathology*, vol. IX, n° 5, septembre 1933, p. 623-635.
- SALA GINATREDA (J.-M.). — Las anemias eritroblásticas. *Anales de Pediatría Año I*, febrero 1934, p. 104-111.
- SALOMONSEN (E.). — Ueber fetale Erythroleucoblastose. *Zeitschr. f. Kinderheilk*, 1931, Bd. 51, 181, 194.
- SCHMORL. — Zur Kenntnis des Icterus neonatorum insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 6 : 109, 1903.
- SMITH (S.). — Severe Anæmia in a New-Born Child, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, vol. XXVI, p. 5, August 1933.
- SPILLER (W.-G.). — Severe jaundice in the new-born child a cause of spastic cerebral diplegia. *Am. J. M. Soc.*, 149 : 375, 1915.
- STORK. — Ueber Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus, in *Zentrbl. für Gynäk.*, n° 7, 1933, S. 425-435.
- STRANSKY (E.). — Ueber die primäre Anämie der Neugeborenen, in *Zeitschr. f. Kinderheilk.*, 51 : 239-246, 1931.
- VITETTI (G.). — Eritroblastosi leucemica contributo clinico edematologico. *Rinascenza medica Anno I*, 16, 1924.
- VOLHARD (E.). — Der familiäre Icterus gravis neonatorum : Ueber die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämatohapatogenen Icterus der Neugeborenen. *Ergebnisse der inneren Medizin und. Kinderheilk*, Bd. 37, 1903.
- YLPPÖ (A.). — Zur Klinik und Aetiologie des familiären Icterus neonatorum gravis. *Ztschr. f. Kinderh.* 17 : 337,
— Ueber das familiäre Vorkommen von Ikterus neonatorum gravis. *München. Med. Wschr.*, 65 : 98, 1918.
- ZIMMERMANN (H.-M., M.-D.) and JANET (H.). — Kernikterus, vol. 45, p. 770-759, 1933, in *The American Journal of Diseases of Children*,

Table des Matières

CHAPITRE PREMIER. — Définition. Historique.....	11
CHAPITRE II. — Observation personnelle	15
CHAPITRE III. — Etiologie. La familialité.....	20
CHAPITRE IV. — Etude clinique	23
CHAPITRE V. — L'ictère nucléaire	33
CHAPITRE VI. — Anatomie pathologique	37
CHAPITRE VII. — Les relations pathologiques de l'ictère grave familial du nouveau-né.....	47
CHAPITRE VIII. — Diagnostic.....	52
CHAPITRE IX. — Nature de la maladie.....	56
CHAPITRE X. — Traitement.....	59
CONCLUSIONS	64
